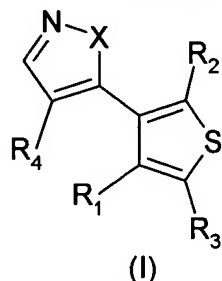


L3 ANSWER 3 OF 6 WPIX COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN
 AN 2001-525184 [58] WPIX Full-text
 DNC C2001-157055
 TI Substituted thiophene compounds and compositions with cell differentiation inducer activity enhancement, useful in the treatment of bone or nerve diseases.
 DC B03
 PA (TAIS) TAISHO PHARM CO LTD
 CYC 1
 PI JP 2001151774 A 20010605 (200158)* 9 C07D413-04 <--
 ADT JP 2001151774 A JP 1999-332457 19991124
 PRAI JP 1999-332457 19991124
 IC ICM C07D413-04
 ICS A61K031-42; A61K031-425; A61P019-08; A61P025-00; A61P043-00; C07D417-04



(I)

AB JP2001151774 A UPAB: 20011010
 NOVELTY - New substituted thiophene compounds and compositions enhance the activity of cell differentiation inducers and are used in the treatment/prevention of bone or nerve diseases.
 DETAILED DESCRIPTION - Substituted thiophene compounds of formula (I), their salts, hydrates, and pharmaceutical compositions enhancing the activity of cell differentiation inducers are new. R₁ = 1-5C alkyl;
 R₂ = H, 1-5C alkoxy, NR₅R₆, or X₁-Ar; X₁ = O or S;
 Ar = phenyl optionally substituted with halo; R₃ = cyano, 2-6C alkoxy carbonyl, carboxyl, or CONR₇R₈; R₅-R₈ = H, 1-5C alkyl, or phenyl; R₄ = H or 1-5C alkyl;
 X = O or S.
 ACTIVITY - Osteopathic; Neuroprotective.
 USE - Compounds (I) are useful in the treatment/prevention of bone or nerve diseases (e.g. osteoporosis and in ossification at the repairment or transplant of alveolar bones).
 ADVANTAGE - The agents specifically enhance the activity of cell differentiation inducers in the living body. Dwg.0/0

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-151774

(P2001-151774A)

(43) 公開日 平成13年6月5日(2001.6.5)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード(参考)
C 0 7 D 413/04		C 0 7 D 413/04	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/42		A 6 1 K 31/42	4 C 0 8 6
	31/425	31/425	
A 6 1 P 19/08		A 6 1 P 19/08	
	25/00	25/00	
審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 9 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平11-332457

(22) 出願日 平成11年11月24日(1999. 11. 24)

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 原田 真宏

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

(72) 発明者 武田 順子

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

(74) 代理人 100074114

弁理士 北川 富造

最終頁に続く

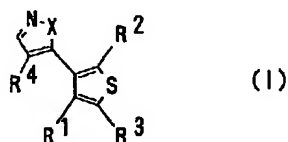
(54) 【発明の名称】 置換チオフエン化合物

(57) 【要約】

【課題】 生体内に存在する細胞分化誘導因子の作用を特異的に増強することにより、種々の骨疾患もしくは神経性疾患の治療または予防に有用な低分子化合物を提供する。

【解決手段】 式(1)

【化1】



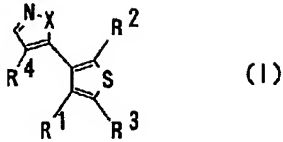
【式中、R1は炭素原子数1～5のアルキル基であり、R2は水素原子、炭素原子数1～5のアルコキシ基、式NR5R6(式中、R5およびR6はそれぞれ水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基またはフェニル基であり。)で表わされる基または式X1-Ar(式中、X1は酸素原子または硫黄原子であり、Arはフェニル基またはハロゲン原子が置換したフェニル基である。)で表わされる基であり、R3はシアノ基、炭素原子数2

～6のアルコキシカルボニル基、カルボキシル基または式CONR7R8(式中、R7およびR8はそれぞれ水素原子または炭素原子数1～5のアルキル基である。)で表わされる基を示し、R4は水素原子または炭素原子数1～5のアルキル基であり、Xは酸素原子または硫黄原子である。】で表わされる置換チオフエン化合物またはその塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

【化1】



【式中、R1は炭素原子数1～5のアルキル基であり、R2は水素原子、炭素原子数1～5のアルコキシ基、式NR5R6（式中、R5およびR6はそれぞれ水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基またはフェニル基である。）で表わされる基または式X1-Ar（式中、X1は酸素原子または硫黄原子であり、Arはフェニル基またはハロゲン原子が置換したフェニル基である。）で表わされる基であり、R3はシアノ基、炭素原子数2～6のアルコキシカルボニル基、カルボキシ基または式CONR7R8（式中、R7およびR8はそれぞれ水素原子または炭素原子数1～5のアルキル基である。）で表わされる基であり、R4は水素原子または炭素原子数1～5のアルキル基であり、Xは酸素原子または硫黄原子である。】で表わされる置換チオフェン化合物、その塩またはその水和物。

【請求項2】請求項1に記載の化合物、その塩またはその水和物を含有する医薬組成物。

【請求項3】請求項1に記載の化合物、その塩またはその水和物を含有する細胞分化誘導因子の作用を増強する医薬組成物。

【請求項4】生体内で代謝されることにより請求項1に記載の化合物となる化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規の置換チオフェン化合物およびそれらを含有する細胞分化誘導因子の作用を増強する医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、生体内に存在する細胞分化誘導因子または生体内に投与された細胞分化誘導因子の作用を増強することにより骨疾患もしくは神経性疾患の治療効果または予防効果を生じる化合物として、WO98/09958号公報明細書に記載された縮合チオフェン誘導体が報告されているが、本発明の化合物は報告されていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、生体内に存在する細胞分化誘導因子の作用を特異的に増強することにより、種々の骨疾患もしくは神経性疾患の治療または予防に有用な低分子化合物を提供することにある。

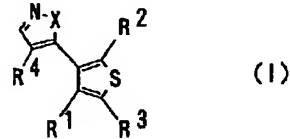
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは種々検討した結果、ある種の置換チオフェン化合物は骨疾患もしくは神経性疾患の治療または予防に有効な化合物であることを見出し発明を完成した。

【0005】すなわち本発明は、式(1)

【0006】

【化2】



【0007】【式中、R1は炭素原子数1～5のアルキル基であり、R2は水素原子、炭素原子数1～5のアルコキシ基、式NR5R6（式中、R5およびR6はそれぞれ水素原子、炭素原子数1～5のアルキル基またはフェニル基である。）で表わされる基または式X1-Ar（式中、X1は酸素原子または硫黄原子であり、Arはフェニル基またはハロゲン原子が置換したフェニル基である。）で表わされる基であり、R3はシアノ基、炭素原子数2～6のアルコキシカルボニル基、カルボキシ基または式CONR7R8（式中、R7およびR8はそれぞれ水素原子または炭素原子数1～5のアルキル基である。）で表わされる基であり、R4は水素原子または炭素原子数1～5のアルキル基であり、Xは酸素原子または硫黄原子である。】で表わされる置換チオフェン化合物、その塩またはその水和物である。

【0008】

【発明の実施の形態】本発明で炭素原子数1～5のアルキル基とは、直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、n-ペンチル基などがあげられる。

【0009】本発明で炭素原子数1～5のアルコキシ基とは、直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、1-ブトキシ基などがあげられる。

【0010】本発明でハロゲン原子が置換したフェニル基とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子から選ばれる1または2個の原子が置換したフェニル基であり、例えば、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、4,5-ジクロロフェニル基、2-クロロ-4-ブロモフェニル基などがあげられる。

【0011】本発明で炭素原子数2～6のアルコキシカルボニル基とは、直鎖状または分枝鎖状のアルコキシカルボニル基であり、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロポキシカルボニル基、イ

ソプロボキシカルボニル基などがあげられる。

【0012】本発明で塩とは、薬学的に使用可能な酸（塩酸、硫酸、硝酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸など）または塩基（ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニア、リジンなど）との塩である。

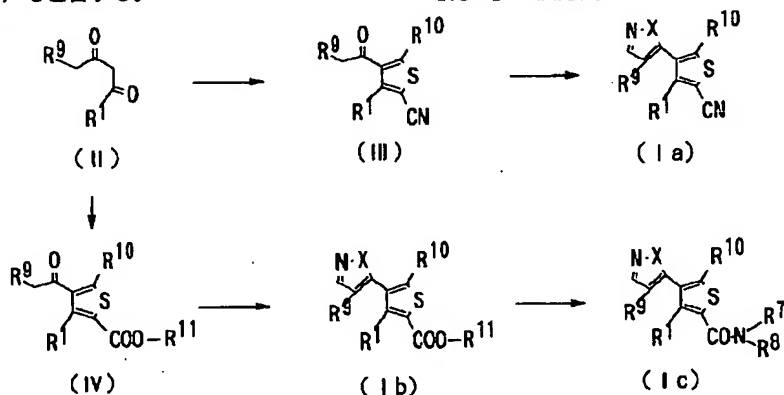
【0013】さらに本発明は、いわゆるプロドラッグ（投与後に生体内で代謝されることにより本発明の化合物を生成する化合物）も包含する。

【0014】本発明の化合物（I）は、例えば、以下に示す方法によって製造することができる。

【0015】1）本発明の化合物（I）のR²が水素原子または炭素原子数1～5のアルキル基である本発明の化合物（Ia）～（Ic）は反応式1に示す方法によって製造することができる。

【0016】

【化3】 反応式1



【0017】【反応式中、R¹、R⁷、R⁸およびXは前記と同意義であり、R⁹、R¹⁰およびR¹¹はそれぞれ水素原子または炭素原子数1～5のアルキル基である。】。

【0018】反応式1の詳細な説明を以下に示す。

【0019】本発明の化合物（Ia）～（Ic）はジケトン化合物（II）を出発原料として製造することができる。

【0020】すなわち、ジケトン化合物（II）と式R¹⁰-C(OH)₃（式中、R¹⁰は前記と同意義である。）で表わされるオルト酸のメチルエステル、エチルエステルなどのオルトエステル化合物を縮合後、オルトエステル由来のエノールエーテル部分をメルカプトアセトニトリルを作用させることによりチオエノールエーテル化し、同時にメルカプトアセトニトリル由来の活性メチレンとジケトン化合物（II）のカルボニルとの分子内環化反応によりアシルチオフェンカルボニトリル化合物（III）を製造することができる。

【0021】前記オルトエステルを用いた縮合反応は、無水酢酸などの酸無水物存在下反応することが好ましく、塩化亜鉛などのルイス酸を触媒として添加することにより反応を促進することができる。

【0022】前記環化反応は、塩基存在下が好ましく、塩基としては、例えば、アルカリ金属水酸化物（水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、アルカリ金属炭酸塩（炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、アルカリ金属炭酸水素塩（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）、アルカリ金属水素化物（水素化ナトリウム、水素化カリウムなど）、アルカリ金属（金属ナトリウム、金属カリウムなど）、

アルカリ金属アミド（ナトリウムアミドなど）、アルカリ金属酢酸塩（酢酸ナトリウムなど）、アルカリ金属アルコキシド（ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、*t*-ブトキシリウムなど）、有機塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリー-*n*-ブチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジンなど）、有機金属化合物（*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミドなど）などがあげられる。

【0023】また、本反応は無溶媒または溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*t*-ブタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、石油エーテル、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、水などがあげられる。

【0024】前記の両反応においては使用する溶媒および試薬の種類並びにそれらの使用量は反応に用いる基質および反応条件によって適宜選択する。

【0025】次いでアシル基をイソキサゾール環またはイソチアゾール環に誘導する一般的な環化反応をアシルチオフェンカルボニトリル化合物（III）に適用することにより本発明の化合物（Ia）を製造することができる。

【0026】アシル基のイソキサゾール環への一般的な環化反応としては、例えば、アシル基をホルミル化、ハロメチレン化、アルコキシメチレン化またはアミノメチレン化後、ヒドロキシルアミンまたはその誘導体を用いて環化する反応があげられる。

【0027】また、イソチアゾール環への環化反応は、イソキサゾール環の環化反応で用いたヒドロキシルアミンまたはその誘導体の代わりに、硫黄、二塩化硫黄、塩化チオニル、塩化スルフリル、硫化カリウム、硫化ナトリウム、硫化アンモニウムなどの硫化物、チオシアン酸 10 もしくはそのカリウム塩、ナトリウム塩、アンモニウム塩などのチオシアン化物などの硫黄原子を含む硫化剤を単独または複数を組み合わせて用いることにより実施できる。

【0028】前記ホルミル化反応としては、例えば、塩基存在下蟻酸メチル、蟻酸エチルなどの蟻酸エステルとの縮合反応、並びにアシル基をジメチルアミン、ピロリジン、モルホリンなどの2級アミンでエナミンとした後、ホスゲン、オキシ塩化リン、オキサリルクロリドなどの存在下N、N-ジメチルホルムアミドもしくはN、 20 N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、t-ブトキシ(ジメチルアミノ)メタンなどのN、N-ジメチルホルムアミド誘導体との縮合反応などがあげられる。

【0029】ハロメチレン化反応としては、アシル基をジメチルアミン、ピロリジン、モルホリンなどの2級アミンでエナミンとした後、塩基存在下クロロホルムなどのハロホルムとの縮合反応などがあげられる。

【0030】アルコキシメチレン化反応としては、例えば、無水酢酸存在下オルト蟻酸メチル、オルト蟻酸エチルなどのオルト蟻酸アルキルとの縮合反応などがあげら 30 れる。

【0031】アミノメチレン化反応としては、例えば、N、N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、t-ブトキシ(ジメチルアミノ)メタンなどのN、N-ジメチルホルムアミド誘導体との縮合反応などがあげられる。

【0032】また、ホルミル化反応およびハロメチレン化反応において使用する塩基としては、アルカリ金属水酸化物(水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、アルカリ金属炭酸塩(炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、アルカリ金属炭酸 40 水素塩(炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、アルカリ金属水素化物(水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)、アルカリ金属(金属ナトリウム、金属カリウムなど)、アルカリ金属アミド(ナトリウムアミドなど)、アルカリ金属酢酸塩(酢酸ナトリウムなど)、アルカリ金属アルコキシド(ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、t-ブトキシカリウムなど)、有機塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリーn-ブチルアミン、1, 5-ジアザ 50 ビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、1, 8-ジアザ

ビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、N、N-ジメチルアミノピリジンなど)、有機金属化合物(n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドなど)などがあげられる。

【0033】ホルミル化反応、ハロメチレン化反応、アルコキシメチレン化反応およびアミノメチレン化反応は、無溶媒または溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、石油エーテル、n-ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、水などがあげられる。

【0034】前記の反応においては使用する溶媒および試薬の種類並びにそれらの使用量は反応に用いる基質および反応条件によって適宜選択する。

【0035】本発明の化合物(1a)の製造工程で用いたメルカプトアセトニトリルの代わりにチオグリコール酸またはチオグチコール酸メチル、チオグリコール酸エチルなどのチオグリコール酸エステルを用いることにより、アシルチオフェン化合物(IV)を経由して本発明の化合物(1b)を製造することができる。

【0036】更にR11が水素原子または炭素原子数1~5のアルキル基である本発明の化合物(1b)に式HNR7R8(式中、R7およびR8は前記と同意義である。)で表わされるアミン化合物を用いてアミド化することにより本発明の化合物(1c)を製造することができる。アミド化反応としては、エステルに対するアミンによる交換反応、カルボン酸とアミンとの縮合反応などの通常のアミド化反応があげられる。

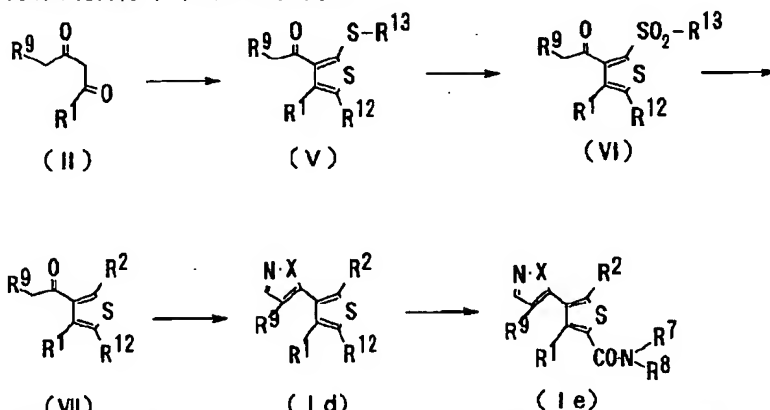
【0037】本縮合反応に使用する縮合剤としては、例えば、チオニルクロリドなどの酸ハロゲン化剤、クロロ炭酸エチルなどのクロロ炭酸アルキル、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミドなどのカルボジイミド化合物、メタンスルホニルクロリドなどのスルホニルクロリド化合物、ジフェニルフォスファイト、ジフェニルフォスフォルクロリドなどのリン化合物、トリフェニルフォスフィン-ジエチルアザジカルボキシレート、N、N'-カルボジイミダゾールなどがあげられる。

【0038】本反応は、無溶媒または溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、石油エーテル、n-ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、

クロロベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、水などがあげられる。

【0039】前記の反応においては使用する溶媒および試薬の種類並びにそれらの使用量は反応に用いる基質および反応条件によって適宜選択する。

【0040】2) 本発明の化合物(1)のR2が式X



【0042】[反応式中、R1、R2、R7、R8、R9およびXは前記と同意義であり、R12はシアノ基または式COOR11(式中、R11は前記と同意義である。)で表わされる基であり、R13は炭素原子数1~5のアルキル基である。]

【0043】反応式2の詳細な説明を以下に示す。

【0044】本発明の化合物(1d)および(1e)はジケトン化合物(II)を出発原料として製造することができる。

【0045】すなわち、ジケトン化合物(II)と二硫化炭素(CS2)を塩基存在下縮合後、生成する縮合体の二硫化炭素由来硫黄原子の一方を式R12-CH2-X2(式中、R12は前記と同意義であり、X2は塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子、メチルスルホニルオキシ基などの脱離基である。)で表わされる化合物、もう一方の硫黄原子を式R13-X3(式中、R13は前記と同意義であり、X3は塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子、メチルスルホニルオキシ基などの脱離基である。)で表されるアルキル化剤を用いてチオエーテル化し、続いて分子内環化反応を行なうことによりアルキルスルフェニルチオフェン化合物(V)を製造することができる。

【0046】本反応に使用する塩基としては、アルカリ金属水酸化物(水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、アルカリ金属炭酸塩(炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、アルカリ金属炭酸水素塩(炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、アルカリ金属水素化物(水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)、アルカリ金属(金属ナトリウム、金属カリウムなど)、アルカリ金属アミド(ナトリウム

1-Ar(式中、X1およびArは前記と同意義である。)または式NR5R6(式中、R5およびR6は前記と同意義である。)で表わされる基である本発明の化合物(1d)および(1e)は反応式2に示す方法によって製造することができる。

【0041】

【化4】 反応式2

アミドなど)、アルカリ金属アルコキシド(ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、t-ブトキシリウムなど)、有機塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリーn-ブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、N、N-ジメチルアミノピリジンなど)、有機金属化合物(n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドなど)などがあげられる。

【0047】本反応は、無溶媒または溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、石油エーテル、n-ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、水などがあげられる。

【0048】前記の反応においては使用する溶媒および試薬の種類並びにそれらの使用量は反応に用いる基質および反応条件によって適宜選択する。

【0049】こうして得られたアルキルスルフェニルチオフェン化合物(V)のアルキルスルフェニル基を酸化することによりアルキルスルホニルチオフェン化合物(VI)に導くことができる。

【0050】本酸化反応はスルフィドをスルホンへ酸化する通常の酸化反応を適用することにより実施できる。

使用する酸化剤としては、例えば、過酸化水素、*t*-ブチルハイドロパーオキシド、メタクロロ過安息香酸、過酢酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、亜臭素酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム、過ヨードベンゼンなどがあげられる。

【0051】本反応は、無溶媒または溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*t*-ブタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、石油エーテル、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、*N*、*N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、水などがあげられる。

【0052】前記の反応においては使用する溶媒および試薬の種類並びにそれらの使用量は反応に用いる基質および反応条件によって適宜選択する。

【0053】アルキルスルホニルチオフェン化合物(VI)は、式R13-SO₂（式中、R13は前記と同意義である。）で表わされるスルホニル基を式R2-H（式中、R2は前記と同意義である。）で表わされる化合物を用いて置換反応することにより、アシルチオフェン化合物(VII)に導くことができる。

【0054】本反応は、塩基存在下が好ましく、塩基としては、アルカリ金属水酸化物（水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、アルカリ金属炭酸塩（炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、アルカリ金属炭酸水素塩（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）、アルカリ金属水素化物（水素化ナトリウム、水素化カリウムなど）、アルカリ金属（金属ナトリウム、金属カリウムなど）、アルカリ金属アミド（ナトリウムアミドなど）、アルカリ金属酢酸塩（酢酸ナトリウムなど）、アルカリ金属アルコキシド（ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、*t*-ブトキシカリウムなど）、有機塩基（トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリー*n*-ブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、*N*、*N*-ジメチルアミノピリジンなど）、有機金属化合物（*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミドなど）などがあげられる。

【0055】本反応は、無溶媒または溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*t*-ブタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、石油エーテル、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、

クロロベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、*N*、*N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、水などがあげられる。

【0056】前記の反応においては使用する溶媒および試薬の種類並びにそれらの使用量は反応に用いる基質および反応条件によって適宜選択する。

【0057】アシルチオフェン化合物(VII)は、反応式1で示したアシルチオフェン化合物(III)または(IV)の環化反応を適用することにより本発明の化合物(1d)に導くことができる。

【0058】更に反応式1で示した本発明の化合物(1b)のアミド化反応を本発明の化合物(1d)に適用することにより本発明の化合物(1e)に導くことができる。

【0059】本発明の化合物は、骨形成促進活性が強力であるため、骨または歯槽骨の修復・移植の際の骨形成促進剤として、単独または骨再建用の担体に混合して使用することができる。

【0060】骨形成促進剤として用いる場合、錠剤、散剤、液剤、注射剤、座剤などの剤型で経口または非経口で投与することができるほか、外科的に摘出した骨に直接塗布するなどの方法により投与することも可能である。投与量は年齢、性別、体重などを総合的に考慮して適量を投与することができる。

【0061】骨再建用の担体に混合して使用する場合は、本発明の化合物を金属、セラミックあるいは高分子を材料とする人工骨などに付着または含有させる方法があげられる。人工骨は、それが骨欠損部に移植された際に生体組織において本発明の骨芽細胞の分化促進剤が放出されるように表面を多孔性にすることが好ましい。

【0062】

【発明の効果】本発明により、生体内に存在する細胞分化誘導因子の作用を特異的に増強することにより、種々の骨疾患もしくは神経性疾患の治療または予防に有用な低分子化合物の提供が可能になった。具体的には、本発明は、骨粗鬆症の予防もしくは治療剤としてまたは骨もしくは歯槽骨の修復・移植の際の骨形成促進剤などとして有用である。

【0063】

【実施例】以下に実施例および試験例により本発明をより具体的に説明する。

【0064】実施例1

4-（イソキサゾール-5-イル）-3-メチルチオフェン-2-カルボン酸。

【0065】a) 4-アセチル-3-メチルチオフェン-2-カルボン酸エチル

2, 4-ペンタンジオン（4.0g、40.0mmol）、オルトギ酸エチル（8.9g、60.0mmol）および無水酢酸（10.2g、100.0mmol）の混合物を16

0℃で2時間加熱撹拌後、減圧下濃縮することにより暗褐色油状物質を得た。次いで得られた油状物質、チオグリコール酸エチル(4.8g、40.0mmol)および濃硫酸(0.05ml)の混合物を100℃で1.5時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、テトラヒドロフラン(40ml)溶液として、60%水素化ナトリウム(2.1g、52.0mmol)およびエタノール(2.8g、60.0mmol)を含むテトラヒドロフラン(40ml)懸濁液に室温で徐々に加え、1.5時間撹拌した。反応液に氷冷下3規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄(水、飽和食塩水の順)、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン/クロロホルム/酢酸エチル=10:4:1)で精製、ジエチルエーテル-n-ヘキサンで再結晶することにより、無色結晶の4-アセチル-3-メチルチオフェン-2-カルボン酸エチル(1.6g、17%; 3-エトキシカルボニルメチルチオメチリデン-2, 4-ペンタンジオンの粗生成物からの収率)を得た。

融点: 88~89℃。

【0066】b) 4-(イソキサゾール-5-イル)-3-メチルチオフェン-2-カルボン酸
4-アセチル-3-メチルチオフェン-2-カルボン酸エチル(1.4g、6.0mmol)、ギ酸エチル(0.89g、12.0mmol)およびナトリウムメトキシド(0.68g、12.6mmol)を含むベンゼン(24ml)懸濁液を室温で45分間撹拌した。反応液に3規定塩酸を加え酸性とした後、ベンゼンで抽出した。有機層を洗浄(水、飽和食塩水の順)、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン/クロロホルム/酢酸エチル=5:1:1)に付して高極性物質を除くことにより黄色固体(0.6g)を得た。得られた黄色固体、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.35g、5.0mmol)および酢酸ナトリウム(3.4g、25.0mmol)を含む水(6ml)溶液を含むメタノール(50ml)溶液を室温で15分間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を洗浄(水、飽和食塩水の順)、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮した。得られた残渣に濃硫酸(5ml)を加え、60℃で4.5時間加熱した。反応液に氷を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を洗浄(水、飽和食塩水の順)、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン/クロロホルム/酢酸エチル=1:1:1)で精製することにより、無色結晶の4-(イソキサゾール-5-イル)-3-メチルチオフェン-2-カルボン酸(0.31g、25%)を得た。

融点: 214~215.5℃。

【0067】実施例2

4-(イソキサゾール-5-イル)-3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド。

【0068】実施例1の製造法で得た4-(イソキサゾール-5-イル)-3-メチルチオフェン-2-カルボン酸(0.30g、1.4mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(0.05ml)およびチオニルクロリド(0.18g、1.6mmol)を含むテトラヒドロフラン(6ml)溶液を室温で10分間撹拌後、25%アンモニア水(3ml)を加えた。反応液を酢酸エチルで抽出後、有機層を洗浄(水、飽和食塩水の順)、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルで再結晶することにより、無色結晶の4-(イソキサゾール-5-イル)-3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド(0.11g、37%)を得た。

融点: 178~179.5℃。

【0069】実施例3

4-(イソキサゾール-5-イル)-5-メトキシ-3-メチルチオフェン-2-カルボニトリル。

【0070】a) 4-アセチル-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル
2, 4-ペンタンジオン(36.8g、367.9mmol)を含むジメチルスルホキシド(370ml)溶液に、氷冷下85%水酸化カリウム(48.6g、735.8mmol)を含む水(37ml)溶液、二硫化炭素(28.0g、367.9mmol)を順に滴下後、20℃で20分間撹拌した。引き続き、氷冷下クロロアセトニトリル(25.0g、331.1mmol)を含むジメチルスルホキシド(37ml)溶液を45分間かけて滴下し、同温度で30分間撹拌後、炭酸カリウム(50.9g、367.9mmol)及びヨウ化メチル(57.4g、404.7mmol)を加え、室温で1.5時間撹拌した。反応液を3規定塩酸で中和後、水を加え析出物を濾取、水洗、乾燥した。得られた粗結晶をクロロホルム-n-ヘキサンで再結晶することにより、無色針状晶の4-アセチル-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル(59.4g、85%)を得た。

融点: 116.0~118.0℃。

【0071】b) 4-アセチル-3-メチル-5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボニトリル
4-アセチル-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル(2.1g、10.0mmol)を含むクロロホルム(50ml)溶液に氷冷下70%m-クロロ過安息香酸(5.4g、22.0mmol)を徐々に加え、更に室温で1時間撹拌した。反応液を洗浄(飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順)、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮後、得られた残渣をクロロホルム-n-ヘキサンで再結晶することにより、無色プリズム晶の4-アセチル-3-メチル-5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボニトリル

ル (1.9g, 79%) を得た。

融点: 172.5~174℃。

【0072】c) 4-アセチル-5-メトキシ-3-メチルチオフェン-2-カルボニトリル

4-アセチル-3-メチル-5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボニトリル (1.2g, 4.9mmol) および無水炭酸カリウム (0.82g, 5.9mmol) を含むメタノール (20ml) 懸濁液を3.5時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、水を加え析出物を濾取、水洗、乾燥することにより、淡褐色針状晶の4-アセチル-5-メトキシ-3-メチルチオフェン-2-カルボニトリル (0.39g, 37%) を得た。

融点: 88~89℃。

【0073】d) 4-(イソキサゾール-5-イル)-5-メトキシ-3-メチルチオフェン-2-カルボニトリル

4-アセチル-5-メトキシ-3-メチルチオフェン-2-カルボニトリル (0.36g, 1.8mmol)、蟻酸エチル (0.27g, 3.7mmol) およびナトリウムメトキシド (0.20g, 3.7mmol) を含む2:1-ベンゼン/テトラヒドロフラン (15ml) 懸濁液を室温で2.5時間攪拌した。反応液に3規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄 (水、飽和食塩水の順)、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮した。得られた残渣およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.13g, 1.8mmol) を含むピリジン (6ml) 溶液を80℃で4.5分間加熱攪拌した。反応液に氷を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を洗浄 (3規定塩酸、飽和食塩水の順)、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/クロロホルム/酢酸エチル=5:1:1~3:1:1) で精製することにより、無色結晶の4-(イソキサゾール-5-イル)-5-メトキシ-3-メチルチオフェン-2-カルボニトリル (0.036g, 9%) を得た。

融点: 106~107℃。

【0074】実施例4

5-エトキシ-4-(イソキサゾール-5-イル)-3-メチルチオフェン-2-カルボニトリル。

【0075】実施例3のc) で用いたメタノールの代わりにエタノールを用い、実施例3のc) の製造法、次いで実施例3のd) の製造法に準拠して製造することにより無色結晶の本発明の化合物を得た。

融点: 133~134℃。

【0076】実施例5

3, 4'-ジメチル-4-(イソキサゾール-5-イル)-5-メトキシチオフェン-2-カルボニトリル。

【0077】実施例3のa) で用いた2, 4-ベンタンジオンの代わりに2, 4-ヘキサンジオンを用い、実施例3の製造法に準拠して製造することにより無色結晶の

本発明の化合物を得た。

融点: 122~144℃。

【0078】実施例6

3, 4'-ジメチル-5-エトキシ-4-(イソキサゾール-5-イル)チオフェン-2-カルボニトリル。

【0079】実施例3のa) で用いた2, 4-ベンタンジオンの代わりに2, 4-ヘキサンジオンを用い、更に実施例3のc) で用いたメタノールの代わりにエタノールを用い、実施例3の製造法に準拠して製造することにより無色結晶の本発明の化合物を得た。

NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.47 (t, 3H, J=7Hz), 1.99 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.22 (q, 2H, J=7Hz), 8.18 (s, 1H)。

【0080】実施例7

4-(イソキサゾール-5-イル)-5-メトキシ-3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド。

【0081】実施例3の方法で得た4-(イソキサゾール-5-イル)-5-メトキシ-3-メチルチオフェン-2-カルボニトリル (0.025g, 0.11mmol) および濃硫酸 (4ml) の混合物を40℃で4.5分間加熱した。反応液に氷を加え、析出物を濾取、水洗、乾燥後、テトラヒドロフラン-n-ヘキサンで再結晶することにより、無色針状晶の4-(イソキサゾール-5-イル)-5-メトキシ-3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド (0.016g, 59%) を得た。

融点: 182~184℃。

【0082】実施例8~14

実施例4~6の方法で得た本発明の化合物を実施例7の製造法に準拠して製造することにより、以下に示す本発明の化合物を得た。

【0083】実施例8

5-エトキシ-4-(イソキサゾール-5-イル)-3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド

融点: 195~197℃。

【0084】実施例9

3, 4'-ジメチル-4-(イソキサゾール-5-イル)-5-メトキシチオフェン-2-カルボキサミド

融点: 181~182℃。

【0085】実施例10

3, 4'-ジメチル-5-エトキシ-4-(イソキサゾール-5-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

融点: 176.5~178.5℃。

【0086】実施例11

3, 4'-ジメチル-4-(イソキサゾール-5-イル)-5-(1-プロポキシ)チオフェン-2-カルボキサミド

融点: 117.5~119℃。

【0087】実施例12

3, 4'-ジメチル-4-(イソキサゾール-5-イル)-5-(フェニルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド

融点：121.5～123℃。

【0088】実施例13

5-(2-クロロフェニルチオ)-3,4'-ジメチル-4-(イソキサゾール-5-イル)チオフェン-2-カルボキサミド

融点：113.5～114℃。

【0089】実施例14

3,4'-ジメチル-4-(イソキサゾール-5-イル)-5-フェノキシチオフェン-2-カルボキサミド

融点：163.5～164.5℃。

【0090】実施例15

5-ジメチルアミノ-4-(イソキサゾール-5-イル)-3-メチルチオフェン-2-カルボキサミド。

【0091】実施例3のc)で用いたメタノールの代わりにジメチルアミンとN,N-ジメチルホルムアミドを用い、実施例3の製造法、次いで実施例7の製造法に準拠して製造することにより淡褐色針状晶の本発明の化合物を得た。

融点：168～169℃。

【0092】実施例16

3,4'-ジメチル-5-ジメチルアミノ-4-(イソキサゾール-5-イル)チオフェン-2-カルボキサミド。

【0093】実施例3のa)で用いた2,4-ペンタンジオンの代わりに2,4-ヘキサンジオンを用い、更に実施例3のc)で用いたメタノールの代わりにジメチルアミンとN,N-ジメチルホルムアミドを用い、実施例3の製造法、次いで実施例7の製造法に準拠して製造することにより淡褐色針状晶の本発明の化合物を得た。

10 融点：169.5～170℃。

【0094】試験例

本発明の化合物はラット胎児頭頂骨由来骨芽細胞におけるアルカリフォスファターゼ産生誘導およびノジュール誘導に対して促進活性を示した。例えば、実施例7の本発明の化合物はコントロール（被験化合物の添加濃度が0μg/mlの場合）に対して1μg/mlの濃度で159%アルカリフォスファターゼ産生誘導を促進し、5μg/mlの濃度で472%ノジュール誘導を促進した。

20

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト' (参考)
A 6 1 P 43/00	1 1 1	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 417/04		C 0 7 D 417/04	
(72) 発明者 中村 年男		F タ-ム (参考)	4C063 AA01 BB01 CC92 DD51 DD61
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 30			EE01
薬株式会社内			4C086 AA01 AA02 AA03 BC67 BC79
(72) 発明者 斎藤 秀次			GA04 GA09 GA10 NA14 ZA01
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製			ZA67 ZA97 ZB21
薬株式会社内			